



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C08J 3/14, A61K 9/16 // C08L 3/12, 5/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/11695
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	11. März 1999 (11.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05297		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. August 1998 (20.08.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 37 481.6 28. August 1997 (28.08.97) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENGES, Holger [DE/DE]; Bindingstrasse 3, D-60598 Frankfurt am Main (DE). GRANDE, Jürgen [DE/DE]; Am Hübenbusch 36, D-65812 Bad Soden (DE). SCHNELLER, Arnold [DE/DE]; Berliner Strasse 37, D-64409 Messel (DE). BÖHM, Gitta [DE/DE]; Im Burgfeld 243, D-60439 Frankfurt am Main (DE).			

(54) Title: SPHERICAL MICROPARTICLES CONTAINING LINEAR POLYSACCHARIDES

(54) Bezeichnung: SPHÄRISCHE LINEARE POLYSACCHARIDE ENTHALTENDE MIKROPARTIKEL



10 μm

(57) Abstract

The invention relates to microparticles having a uniform spherical shape and showing a very narrow dimensional distribution. These microparticles are fully or partly composed of a linear water insoluble polysaccharide, preferably 1,4- α -D-polyglucan, and they can contain other, preferably biodegradable, polymers and/or active ingredients. They can, inter alia, be used for the controlled release of active ingredients. The are produced by dissolving the 1,4- α -D-polyglucan or said polysaccharide in a solvent, mixing the solution with a precipitating agent, cooling the mixture and separating the formed particles.

(57) Zusammenfassung

Es werden Mikropartikel mit gleichmäßiger sphärischer Gestalt beschrieben, die eine sehr enge Größenverteilung aufweisen. Sie bestehen ganz oder teilweise aus einem linearen wasserunlöslichen Polysaccharid, vorzugsweise aus 1,4- α -D-Polyglucan und können weitere insbesondere biologisch abbaubare Polymere und/oder Wirkstoffe enthalten. Sie sind u.a. für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen geeignet. Sie werden hergestellt durch Auflösen von 1,4- α -D-Polyglucan oder des Polysaccharids in einem Lösungsmittel, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, Kühlen des Gemisches und Abtrennen der gebildeten Partikel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Sphärische lineare Polysaccharide enthaltende Mikropartikel

Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft sphärische Mikropartikel, welche lineare Polysaccharide enthalten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung, insbesondere bei der kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen.

Verfahren zur Herstellung von Partikeln, insbesondere Mikropartikeln aus Polymeren, wie z.B. Polysacchariden, für verschiedenste Anwendungen sind recht komplizierte Verfahren, die eine genaue Einhaltung unterschiedlicher Parameter voraussetzen. Insbesondere führen viele Verfahren auch nur zu geringen Ausbeuten und zu sehr breiten Partikelverteilungen. Zu nennen in diesem Zusammenhang sind vor allem Sprühtrocknung, Phasengrenzflächenkondensation und Emulsionsverfahren (z.B. WO-Verfahren = Wasser in Öl Emulsionen, WOW = Wasser in Öl in Wasser Emulsionen, Koazervation, Phasenseparation, Dispersion). Insbesondere Emulsionsverfahren, aber auch Sprühtrocknungen aus Zweiphasensystemen, erfordern ein sehr exaktes Vorgehen und in der überwiegenden Zahl der Fälle die Verwendung von Hilfsmitteln (Emulgatoren). Stabile Emulsionen sind oftmals nur mit hohem Aufwand und einer präzisen Kontrolle einer Vielzahl von Parametern (Temperatur, Rührgeschwindigkeit usw.) herzustellen, und die umfassende Abtrennung der Partikel bereitet Probleme. Die Ausbeute an Partikeln ist oft sehr niedrig, insbesondere ist die Einschlußrate von Wirksubstanzen ungenügend. Ein Aspekt, der im Fall teurer Pharmawirkstoffe die Anwendung einer Technologie verhindern kann.

25 Kugelförmige Mikropartikel, die neben Weinsäure enthaltenden Polykondensaten auch Ethylstärke oder sonstige Polysaccharide enthalten können, werden gemäß US-PS 5 391 696 einmal nach dem Verfahren der Sprühtrocknung erhalten, mit dem jedoch die Teilchengröße und besonders die Größenverteilung nur sehr schwer zu regeln ist. Eine weitere in dieser Patentschrift beschriebene Möglichkeit ist das Auflösen des Polymers in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und das Eintropfenlassen der Lösung in ein kaltes verflüssigtes Gas, z.B. flüssigen Stickstoff,

wobei sich kugelförmige Partikel bilden. Die Kügelchen können dann in Wasser eingebracht werden, das gleichzeitig das Polymer ausfällt und das Lösungsmittel extrahiert. Dieses Verfahren ist umständlich, aufwendig und unökonomisch. Auch läßt die Gleichmäßigkeit der Partikeldimensionen zu wünschen übrig.

Die EP-B1-0 251 476 beschreibt die Herstellung von Mikropartikeln aus Polylactiden, in denen ein makromolekulares Polypeptid dispergiert ist. Auch hier ist eine intensive Kontrolle der verschiedensten Parameter erforderlich. Einheitliche sphärische Teilchen werden nicht erhalten.

Mikropartikel, welche Wirkstoffe und Gase enthalten, werden in der WO 95/07 072 beschrieben. Die Herstellung erfolgt nach aufwendigen Emulsionsverfahren, die Größenverteilung der Partikel ist sehr uneinheitlich.

Yu Jiugao und Liu Jie berichten in starch/stärke 46(7)252-5(1994) über die Effekte der Suspensions-Vernetzungs-Reaktionsbedingungen auf die Größe von Stärke-Mikrokugeln. Die Vernetzung findet in drei Stufen statt; das Medium ist eine Wasser-in-Öl Suspension, als Öl-Phase dient ein Erdnußöl/Toluol Gemisch. Vorgelatinisierte Stärke wird als wässrige Lösung, die noch Natriumhydroxid und Ethylendiamintetraessigsäure enthält, zugegeben. Ferner ist die Gegenwart eines oberflächenaktiven Mittels bzw. Stabilisators erforderlich.

Von Nachteil bei dem dort beschriebenen Verfahren ist, daß das Ergebnis von einer Vielzahl von Faktoren abhängig ist, nämlich von der Dichte, der Viskosität und den Konzentrationsverhältnissen sowohl der wäßrigen als auch der Öl-Phase, vom Stabilisator und von der Rührgeschwindigkeit, außerdem ist die Anwesenheit des Stabilisators nachteilig. Zudem ist es schwierig die Vielzahl der gegebenen Parameter zu kontrollieren, so daß die Reproduzierbarkeit nicht zufriedenstellend ist.

Mit makromolekularen Wirkstoffen beladene Teilchen aus wasserunlöslichen Polymeren wie Polymilchsäure oder Ethylcellulose werden entsprechend der Lehre der EP-B1-0 204 476 erhalten, indem man den partikulären Wirkstoff in einer

acetonischen Lösung des Polymeren suspendiert und das Lösungsmittel bei Raumtemperatur abdampft. Die dabei entstehenden Teilchen zeigen noch nicht die gewünschten pharmakologischen Effekte, so daß eine Weiterverarbeitung zu sogenannten Pellets notwendig ist.

5

Obwohl bereits Mikropartikel mit sphärischer Gestalt sowie Verfahren zu deren Herstellung bekannt sind, besteht noch ein Bedürfnis nach derartigen Mikropartikeln mit verbesserten Eigenschaften sowie nach vorteilhafteren, insbesondere ökonomischen und leicht reproduzierbaren, Herstellungsverfahren. Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Mikropartikel zur Verfügung zu stellen, die eine weitgehend regelmäßige sphärische Gestalt besitzen, die ferner eine möglichst enge Größenverteilung, d.h. eine große Einheitlichkeit aufweisen und die sich vielseitig verwenden lassen. Aufgabe der Erfindung ist weiter, ein Verfahren zur Herstellung derartiger Mikropartikel zur Verfügung zu stellen, das einfach und wirtschaftlich durchzuführen ist, das Mikropartikel mit regelmäßigen Strukturen und großer Einheitlichkeit liefert, die gute mechanische Eigenschaften besitzen, die biologisch abbaubar sind, die mit verschiedensten Wirkstoffen versehen werden können und die besonders geeignet sind für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen.

10

15

Diese Aufgabe wird gelöst durch sphärische Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 µm, bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen, linearen Polysaccharid.

20

Unter sphärischen Mikropartikeln sind Mikropartikel, die annähernd Kugelform besitzen, zu verstehen. Bei Beschreibung einer Kugel durch von einem gemeinsamen Ursprung ausgehende, in den Raum gerichtete Achsen gleicher Länge, die den Radius der Kugel in allen Raumrichtungen definieren, ist für die sphärischen Mikropartikel eine Abweichung der Achsenlängen vom Idealzustand der Kugel von 1% bis 40% möglich. Bevorzugt werden sphärische Mikropartikel mit Abweichungen bis 25%, besonders bevorzugt bis 15% erhalten. Die Oberfläche der sphärischen Mikropartikel kann makroskopisch mit der einer Himbeere verglichen werden, wobei die Tiefe der „Eindellungen“ oder „Einschnitte“ maximal 20% des

25

30

mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel betragen soll.

"Lineare, wasserunlösliche Polysaccharide" im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, die aus Monosacchariden, Disacchariden oder anderen monomeren Bausteinen derart aufgebaut sind, daß die Monosaccharide, Disaccharide oder anderen monomeren Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind die beiden Grundeinheiten, die den Anfang und das Ende des Polysaccharids bilden. Diese Grundeinheiten haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer. Bei drei Verknüpfungen (kovalente Bindungen) spricht man von einer Verzweigung. Lineare, wasserunlösliche Polysaccharide im Sinne der Erfindung weisen keine Verzweigungen oder allenfalls nur in untergeordnetem Maß auf, so daß sie bei sehr kleinen Verzweigungsanteilen den herkömmlichen analytischen Methoden nicht zugänglich sind.

Unter dem Begriff „wasserunlösliche Polysaccharide“ werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9. Auflage, 1987) entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien „wenig löslich“, „schwer lösliche“, „sehr schwer lösliche“ bzw. „praktisch unlösliche“ Verbindungen fallen.

Im Rahmen der Erfindung werden bevorzugt lineare, wasserunlösliche Polysaccharide, welche in einem biotechnischen, insbesondere in einem biokatalytischen, auch biotransformatorischen, oder einem fermentativen Prozeß hergestellt wurden.

Lineare Polysaccharide hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polysaccharid durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Bioka-

talysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird.

5 Linerare Polysaccharide aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung lineare Polysaccharide, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommende Organismen, wie Pilzen, Algen oder Bakterien oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen oder Bakterien gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können.

10 Lineare Polymere gemäß der vorliegenden Erfindung können neben dem bevorzugten 1,4- α -D-Polyglucan auch weitere Polyglucane oder andere lineare Polysaccharide wie etwa Pullulane, Pektine, Mannane oder Polyfructane sein.

15 Darüber hinaus können lineare Polymere zur Herstellung der in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Mikropartikel auch aus der Reaktion weiterer nicht-linearer Polysaccharide dadurch gewonnen werden, daß nicht-lineare Polysaccharide, die Verzweigungen enthalten, derart mit einem Enzym behandelt werden, daß es zur Spaltung der Verzweigungen kommt, so daß nach ihrer Abtrennung lineare Polysaccharide vorliegen. Bei diesen Enzymen kann es sich beispielsweise um Amylasen, iso-Amylasen, Gluconohydrolasen oder Pullulanasen handeln.

25 In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung bestehen die sphärischen Mikropartikel ganz oder teilweise aus 1,4- α -D-Polyglucan. Bevorzugt wurde das 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen (biotransformatorischen) Prozesses mit Hilfe von Polysaccharidsynthasen oder Stärkesynthasen oder Glykosyltransferasen oder α -1,4-Glucantransferasen oder Glycogensynthasen oder Amylosucrasen oder Phosphorylasen hergestellt.

30 Die Molekulargewichte M_w der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polysaccharide können in einem weiten Bereich von 10^3 g/mol bis 10^7 g/mol variieren. Für das vorzugsweise verwendete lineare Polysaccharid 1,4- α -D-Polyglucan werden

vorzugsweise Molekulargewichte M_w im Bereich von 10^4 g/mol bis 10^5 g/mol, insbesondere 2×10^4 g/mol bis 5×10^4 g/mol verwendet.

Es wurde nun überraschend festgestellt, daß durch ein sehr einfaches Verfahren
5 sehr einheitliche Mikropartikel aus wasserunlöslichen linearen Polysacchariden in großen Mengen hergestellt werden können, die so mit ähnlichen kommerziell erhältlichen Polysacchariden, wie etwa Amylose oder Stärke, nicht erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher ferner ein Verfahren zur Herstellung von
10 sphärischen Mikropartikeln, welche ganz oder teilweise aus wasserunlöslichen, linearen Polysacchariden, insbesondere 1,4- α -D-Polyglucan bestehen durch Lösen des wasserunlöslichen, linearen Polysaccharids oder des 1,4- α -D-Polyglucan in einem Lösungsmittel, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, Kühlen des dabei entstehenden Gemisches und Abtrennen der gebildeten Mikropartikel. In den
15 Ansprüchen 20 bis 23 werden besonders vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahren angegeben.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform wurden die linearen, wasserunlöslichen Polysaccharide durch enzymatische Behandlung von verzweigten oder
20 hochverzweigten Polysacchariden hergestellt.

Dimethylsulfoxid ist bevorzugtes Lösungsmittel für die Auflösung der linearen Polysaccharide; weitere Lösungsmittel können u.a. sein: Formamid, Acetamid, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylmorpholin-N-oxid in Gegenwart
25 von Wasser sowie weitere N-substituierte Morpholin-N-oxide, wäßrige Lösung mit hohem oder niedrigem pH-Wert.

Als Fällungsmittel ist Wasser bevorzugt; der Prozeß kann durch die Verwendung anderer Lösungsmittel die Wasser ganz oder teilweise ersetzen können, z.B.
30 Dichlormethan beeinflusst werden, wobei u.a. die Dauer des Fällprozesses und die Struktur der Oberfläche der Partikel gesteuert werden können.

Auch Gemische von Wasser mit Alkoholen, z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol,

sind dazu geeignet, die Prozeßparameter, sowie die Eigenschaften der Partikel zu beeinflussen.

Die Temperatur während des Fällprozesses liegt im allgemeinen vorzugsweise im Bereich von 0°C bis - 10°C, es können jedoch auch höhere oder tiefere Temperaturen genommen werden.

Der Fällprozeß kann relativ langsam bei tiefer Temperatur über Nacht durchgeführt werden oder durch Variation des Fällungsmittels und der Temperatur beeinflusst werden.

Durch Mitverwendung geeigneter Zusatzstoffe läßt sich Einfluß nehmen auf die Eigenschaften der Partikel wie die Größe, die Struktur der Oberfläche usw. sowie auf die Prozeßführung. Geeignete Zusatzstoffe sind beispielsweise oberflächenaktive Stoffe wie Natriumdodecylsulfat, oder N-Methylgluconamid, Zucker, z.B. Fructose, Saccharose, Glucose.

Die oberflächenaktiven Substanzen können anionischer, kationischer oder nicht-ionischer Natur sein.

Generelle Beispiele oberflächenaktiver Substanzen sind:

Polysorbate (z.B. Tween®), Alkylpolyglycolether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere (z.B. Pluronic®), Alkylpolyglycol ethersulfate, Alkylsulfate (z.B. das bereits erwähnte Natriumdodecylsulfat), Fettsäureglycolester. Die Zusatzstoffe werden bevorzugt dem Fällungsmittel zugefügt.

Die Konzentration des linearen Polysaccharids in der Lösung kann in weiten Grenzen variiert werden, sie beträgt vorzugsweise 0,1 g Polysaccharid pro 1 ml Lösungsmittel.

Andere Bereiche wie 0,05 g/ml bis 0,2 g/ml oder 0,02 g/ml bis 0,5 g/ml sind möglich.

Die erfindungsgemäßen Partikel können aus mindestens einem linearen Polysaccharid bestehen und können mindestens eine Wirksubstanz enthalten. Die Oberfläche kann glatt oder rauh sein.

Die Mikropartikel können aus einer einzigen linearen Polysaccharidsubstanz, insbesondere 1,4- α -D-Polyglucan, aufgebaut sein. Es ist aber auch möglich, ein anderes lineares wasserunlösliches Polysaccharid beizumischen. Auch können andere Polymere, insbesondere andere biokompatible Polymere mitverwendet werden. Dabei hängt die Menge des oder der anderen Polymeren, die beigemischt werden kann, ohne daß die sphärische Gestalt und sonstige gute Eigenschaften der Mikropartikel nachteilig verändert werden, stets von dem zugesetzten Polymer ab. Sie kann bei bis zu 10% und darüber liegen, in bestimmten Fällen auch darunter. Die noch vertretbare maximale Menge kann leicht durch wenige Mischversuche bestimmt werden.

- 15 Die Partikel können mittlere Durchmesser (Zahlenmittelwert) aufweisen wie 1 nm bis 100 μ m, bevorzugt 100 nm bis 10 μ m, besonders bevorzugt 1 μ m bis 3 μ m.

Die Partikel zeigen eine Charakteristik der Durchmesser d_w zu d_n von (Dispersität), 1,0 bis 10,0,

- 20 bevorzugt 1,5 bis 5,0,
besonders bevorzugt 2,0 bis 2,6

d_n = Zahlenmittelwert des Durchmessers

d_w = Gewichtsmittelwert des Durchmessers

- 25 Die hier benutzten Mittelwerte definieren sich wie folgt:

$$d_n = \sum n_i \times d_i / \sum n_i \quad = \text{Zahlenmittelwert}$$

$$d_w = \sum n_i \times d_i^2 / \sum n_i \times d_i \quad = \text{Gewichtsmittelwert}$$

- 30 n_i = Anzahl der Partikel mit dem Durchmesser d_i ,

d_i = ein bestimmter Durchmesser,

i = fortlaufender Parameter.

Der Begriff „Gewicht“ steht hier nicht für Masse, sondern für ein gewichtetes Mittel. Die größeren Durchmesser erhalten einen höheren Stellenwert; durch den Exponenten 2 werden Durchmesser größerer Partikel stärker gewichtet.

- 5 Die Dispersität der Verteilung der Durchmesser bei den Partikeln ist definiert als:
 $D = d_w/d_n$

Die Uneinheitlichkeit der Verteilung der Durchmesser ist definiert als:

$$U = d_w/d_n - 1 = D - 1$$

- 10 Je näher der Wert für die Uneinheitlichkeit bei "0" liegt, desto einheitlicher sind die Partikel hinsichtlich der Verteilung ihrer Größe geformt.

Die Mikropartikel können besonders auch wegen ihrer einheitlichen Gestalt und Größe in verschiedenen Anwendungsbereichen, entweder als solche in reiner Form
15 oder dadurch, daß Wirksubstanzen im weitesten Sinn eingeschlossen sind, vorteilhaft eingesetzt werden, so z.B.

- als Additive für die Kosmetik in Salben, Pudern, Cremes, Pasten etc.,
- als Träger für Wirksubstanzen in pharmazeutischen und anderen Anwendungen,
- 20 – als Glättungsmittel, z.B. zum Verschließen von Poren oder Glätten von Graten,
- als Lebensmittelzusatzstoff, z.B. als Füllkomponente oder zum Verbessern von rheologischen Eigenschaften,
- als Additiv zur Veredelung von z.B. Emulsionspolymerisaten,
- als Trennhilfen, z.B. in der Abtrennung von Verunreinigungen,
- 25 – als Verkapselungsmaterial,
- als Träger für magnetische Partikel,
- als Füllmittel für bioabbaubare Polymere oder technische Polymere zur Eigenschaftskontrolle,
- als Additiv zur Eigenschaftskontrolle, z.B. der Porosität, des Gewichts, der Farbe
30 usw.,
- als Partikelstandard zur Eichung oder Bestimmung der Partikelgröße unbekannter Materialien.

Einzelne Wirksubstanzen oder Wirkstoffkombinationen können z.B. folgender Aufstellung entnommen werden:

Pharmazeutische Wirkstoffe, Medikamente, Arzneistoffe, Peptide, Proteine, Nucleinsäuren, Vakzine, Antikörper, Steroide, Oligonucleotide, Aromen, Duftstoffe, Dünger, agritechnische Wirksubstanzen wie Pestizide, Herbizide, Insektizide, Fungizide, Chemikalien mit speziellen Eigenschaften wie Leuchtstoffe, Emulgatoren, Tenside, Pigmente, Oxidationsmittel, Reduktionsmittel, Fullerene, magnetische Komplexe, z.B. paramagnetische Verbindungen.

- 10 Somit ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung der vorstehend beschriebenen Mikropartikel zur kontrollierten z.B. einer retardierten Abgabe von Wirkstoffen.

- Bei dem Verfahren handelt es sich um eine sehr einfache Vorgehensweise. Die Parameter zur Herstellung der Partikel können in weiten Bereichen vorgegeben werden wie Verhältnis Lösungsmittel zu Fällungsmittel, Temperatur während des Ausfällprozesses, Konzentration der Lösung, Geschwindigkeit der Zugabe der Lösung zum Fällungsmittel.

- 20 Die Partikel zeichnen sich durch eine hohe Einheitlichkeit hinsichtlich ihrer Größe und der Verteilung ihrer Durchmesser aus.

- Durch die Wasserunlöslichkeit des Ausgangspolymeren z.B. 1,4- α -D-Polyglucan lassen sich besonders vorteilhaft Anwendungen verwirklichen, die nicht auf eine schnelle Zerstörung der Mikropartikel aus sind und daher auch besonders vorteilhaft in Produkten verwendet werden können, in denen Wasser als eine weitere Komponente enthalten ist.

- Die Mikropartikel zeichnen sich durch die Fähigkeit aus, daß sie einer hohen mechanischen Belastbarkeit ausgesetzt werden können.

Insbesondere wirken die Partikel aufgrund ihrer Morphologie und Einheitlichkeit

glättend, z.B. von Poren.

Das bevorzugt zum Einsatz gelangende 1,4- α -D-Polyglucan kann auf verschiedene Weisen hergestellt werden. Eine sehr vorteilhafte Methode wird in der WO 95/31
5 553 beschrieben. Auf die Offenbarung in dieser Schrift wird sich hier ausdrücklich bezogen.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

10 Beispiel 1

Herstellung von Mikropartikeln aus 1,4- α -D-Polyglucan.

500 mg 1,4- α -D-Polyglucan werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70°C gelöst. Die DMSO-Lösung wird in 100 ml bidestil-
15 liertem Wasser unter Rühren eingetropft und die Lösung über Nacht bei 5°C aufbewahrt. Die feine milchige Suspension wird für 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Der Bodensatz wird mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wird noch zwei Mal wiederholt. Die Suspension wird im Anschluß gefriergetrocknet. Es
20 werden 311 mg weißer 1,4- α -D-Polyglucan Partikel erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 62% farbloser Mikropartikel.

Beispiel 2

Versuch zur Herstellung von Mikropartikeln aus Amylose, die aus Pflanzen separiert
25 wurde.

500 mg Amylose (aus Kartoffeln von EGA-Chemie) werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70°C gelöst. Die DMSO-Lösung ist hochviskos. Sie wird unter Rühren in 100 ml bidestilliertem Wasser gegeben und
30 die Lösung wird über Nacht bei 5°C aufbewahrt. Es bildet sich eine weiße flockige Suspension aus. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Es werden 210,3 mg eines weißen Feststoffs erhalten (42% Ausbeute), bei dem es sich

um nicht-partikuläre Strukturen handelt.

Beispiel 3

Versuch zur Herstellung von Mikropartikeln aus Amylose, die aus Pflanzen separiert wurde.

Dieser Versuch wird analog zu Beispiel 2 durchgeführt. Es werden 500 mg Amylose der Firma Merck (Herstellerangabe: "Amylose für biochemische Zwecke") eingesetzt. Nach der Standzeit über Nacht hat sich eine weiße flockige Suspension ausgebildet. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Es werden 60 mg eines weißen Feststoffs erhalten (12% Ausbeute), dessen Morphologie und Struktur sehr voluminös ist. Partikuläre Strukturen werden in diesem Vergleichsbeispiel analog zu Vergleichsbeispiel 2 nicht beobachtet.

Beispiel 4 bis 8

Versuche zur Herstellung von Mikropartikeln aus Stärke, die aus verschiedenen Pflanzen separiert wurde.

500 mg Stärke (Spezifikation siehe Tabelle 1) werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70°C gelöst. Es bilden sich keine Lösungen aus. Die Mischungen bilden zähe Gele aus. Diese werden unter Rühren zu 100 ml bidestilliertem Wasser gegeben. Dabei zerfällt das Gel. Die Lösung wird über Nacht bei 5°C aufbewahrt. Es bilden sich stark getrübbte Suspensionen mit einer hohen Anzahl großer weißer Flocken aus. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Die Ergebnisse der Beispiele sind in Tabelle 1 aufgelistet. Bei allen Vergleichsbeispielen 2 bis 8 fällt auf, daß die nicht-linearen Polysaccharide oder sonstigen Ausgangsmaterialien von den Ergebnissen der in Beispiel 1 beschriebenen Erfindung sehr stark abweichen. Es bilden sich ausnahmslos starke Trübungen oder/und große Flocken aus.

Partikulär geformte Strukturen lassen sich nicht beobachten. Darüber hinaus sind die Ausbeuten an Feststoffen in den Vergleichsbeispielen 2 bis 8 deutlich geringer

im Vergleich zu Beispiel 1.

Tabelle 1:

Ergebnisse der Fällung von verschiedenen Stärke-DMSO Lösungen in Wasser

5

Beispiel	Stärke Typ	Anteil lineares Polysaccharid (%)	Konsistenz der DMSO Lösung	Konsistenz der Suspension nach der Fällung bei 5°C	Auswaage (mg)	Ausbeute (%)
1	1,4- α -D-Polyglucan ¹	100	klare, niedrigviskose Lösung	feine, milchige Suspension	311,0	62
2	Amylose ² (EGA-Chemie)	90 - 100	nach 2d gelöst, hochviskos	feine Suspension mit Flocken	210,3	42
3	Amylose ² (Merck)	95 - 100	nach 2d gelöst, in der Wärme hochviskos	feine Suspension mit Flocken	60,0	12
4	Kartoffel Toffena TM (Südstärke)	20	festes Gel, klar	starke Trübung	nicht abtrennbar (Zentrifuge)	---
5	Mais Stärke (Merck)	20	zähes Gel	leichte Trübung, große Flocken	83,8	17
6	Mais Stärke C (National Starch)	50	zähes Gel	starke Trübung, kleine Flocken	101,7	20

7	Mais Stärke HVII (National Starch)	70	zähes Gel	starke Trübung, kleine Flocken	211,1	42
8	Erbsen (Amylose KG)	70	zähes Gel, trüb	starke Trübung, große Flocken	115,9	23

*1 wasserunlöslich

5 *2 wasserlöslich

Beispiel 9 a und b

Herstellung von Mikropartikeln aus 1,4- α -D-Polyglucan im großen Maßstab.

- 10 a) g 1,4- α -D-Polyglucan werden in 2 l Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei 60°C innerhalb von 1,5 h gelöst. Dann wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in 20 l bidestilliertem Wasser unter Rühren durch einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 2 h hinzugegeben. Der Ansatz wird für 44 h bei 4°C gelagert. Es bildet sich eine feine Suspension aus. Die
- 15 Partikel werden abgetrennt, indem zunächst der Überstand abdekantiert wird. Der Bodensatz wird aufgeschlämmt und in kleinen Portionen zentrifugiert (Ultrazentrifuge RC5C: je 5 Minuten bei 5000 Umdrehungen pro Minute). Der feste Rückstand wird insgesamt drei Mal mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Die Feststoffe werden gesammelt und die Suspension
- 20 von ca. 1000 ml gefriergetrocknet (Christ Delta 1-24 KD). Es werden 283 g weißer Feststoff isoliert (Ausbeute 71%).
- b) Die gesammelten Überstände werden bei einer Temperatur von - 18°C über
- 25 Nacht verwahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie beschrieben. Es werden weitere 55 g des weißen Feststoffs isoliert (Ausbeute 15%).

Die Gesamtausbeute dieses Prozesses beträgt somit 85% an farblosen Mikropartikeln.

5 Beispiel 10

Entschwefelung der Mikropartikel.

Zur Abtrennung in den Partikeln verbliebenen Dimethylsulfoxids wird wie folgt vorgegangen. 100 g der 1,4- α -D-Polyglucan aus Beispiel 9 werden in 1000 ml entionisiertem Wasser gegeben. Der Ansatz wird für 24 h unter leichtem Schwenken sich selbst überlassen. Die Abtrennung der Partikel erfolgt wie in Beispiel 9 beschrieben (Ultrazentrifuge RC5C: je 15 Minuten, 3000 U/min). Nach der Gefriertrocknung ergibt sich eine Auswaage von 98.3 g (98% Ausbeute). Die Schwefelbestimmung durch Elementaranalyse ergibt folgende Werte (Prüfmethode Verbrennung und IR-Detektion):

Schwefelgehalt der Partikel aus Beispiel 9:	6% +/- 0,1%
Schwefelgehalt der Partikel aus Beispiel 10:	< 0,01%

Beispiel 11

20 Untersuchungen der Feststoffe aus den Beispielen 1 bis 9 mittels Elektronenmikroskopie.

Zur Charakterisierung der Partikel werden Rasterelektronenmikroskopaufnahmen (REM) (Camscan S-4) durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 2 festgehalten. Dabei wird deutlich, daß nur bei der Verwendung wasserunlöslicher linearer Polysaccharide (1,4- α -D-Polyglucan) sphärisch runde Mikropartikel erhalten werden. Dahingegen führt die Verwendung anderer Ausgangspolymere nur zu voluminösen, watteartigen und nicht-partikulären Morphologien, von denen eine Dispersität nicht bestimmbar ist. Die Struktur der gemäß Beispiel 1 erhaltenen Partikel ist aus Abbildung 1 und 2 ersichtlich.

Tabelle 2:

Charakterisierung der Feststoffe und Partikel aus den Beispielen 1 bis 3 und 7 bis 9

Beispiel	Stärke Typ	Anteil lineares Polysaccharid (%)	Aussehen der Partikel
1	1,4- α -D-Polyglucan ^{*1}	100	runde separierte Partikel
2	Amylose ^{*2} (EGA-Chemie)	90 - 100	flockig, voluminös, watteartig (d.h. keine separierten Partikel)
3	Amylose ^{*2} (Merck)	95 - 100	flockig, voluminös, watteartig (d.h. keine separierten Partikel)
7	Mais Hylon VII (National Starch Chemistry)	70	flockig, watteartig (d.h. keine separierten Partikel)
8	Erbsen (Amylose KG)	70	flockig, watteartig (d.h. keine separierten Partikel)
9a	1,4- α -D-Poly- glucan ^{*1}	100	runde separierte Partikel
9b	1,4- α -D-Poly- glucan ^{*1}	100	runde separierte Partikel

5 ^{*1} wasserunlöslich

^{*2} wasserlöslich

Beispiel 12

10 Untersuchungen der Größenverteilungen der Partikel aus den Beispielen 1 und 9.

Zur Charakterisierung der Größenverteilungen der Partikel aus den Beispielen 1 und 9 werden Untersuchungen mit einem Mastersizer durchgeführt (Fa. Malvern Instruments). Die Untersuchung erfolgte im Fraunhofer Modus (Auswertung: multi-
 15 modal, Anzahl) mit einer Dichte von 1.080 g/cm³ und Volumenkonzentration im Bereich von 0,012% bis 0,014%. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in

Tabelle 3 aufgelistet und zeigen die hohe Einheitlichkeit der Mikropartikel.

Beispiel 13

In-vitro-Produktion von 1,4- α -D-Polyglucan in einem biokatalytischen Prozeß mit Hilfe von Amylosucrase.

5

In einem sterilisierten (Dampfsterilisation) 15 l Gefäß werden 10 l einer 20%igen Saccharose-Lösung gegeben. Der Enzymextrakt, Amylosucrase enthaltend, wird in einer Portion zugegeben. Die Enzymaktivität beträgt in diesem Experiment 16 units. Die Apparatur wird mit einem ebenfalls sterilisierten KPG-Rührer versehen. Das
10 Gefäß wird verschlossen und bei 37°C aufbewahrt und gerührt. Bereits nach einer Zeit von wenigen Stunden bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wird nach einer Zeitdauer von 180 Stunden beendet. Der Niederschlag wird abfiltriert und zur Abtrennung niedermolekularer Zucker fünf Mal mit Wasser gewaschen. Der im Filter verbleibende Rückstand wird bei 40°C im Trockenschrank unter Anlegung
15 eines Vakuums mit Hilfe einer Membranpumpe (Firma Vacuubrand GmbH & Co, CVC 2) getrocknet. Die Masse beträgt 685 g (Ausbeute 69 %). Das so erhaltene 1,4- α -D-Polyglucan kann direkt für die Charakterisierung und für die Herstellung von Mikropartikeln eingesetzt werden.

20 Beispiel 14

Charakterisierung des mit Amylosucrase synthetisierten wasserunlöslichen 1,4- α -D-Polyglucans aus Beispiel 13.

Es werden 2 mg des 1,4- α -D-Polyglucans aus Beispiel 13 bei Raumtemperatur in
25 Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) gelöst und filtriert (2 μ m Filter). Ein Teil der Lösung wird in eine Gelpermeationschromatographie Säule injiziert. Als Elutionsmittel wird DMSO verwendet. Die Signalintensität wird mittels eines RI-Detektors gemessen und gegen Pullulanstandards (Firma Polymer Standard Systems) ausgewertet. Die Flußrate beträgt 1.0 ml pro Minute.

30

Die Messung ergibt ein Zahlenmittel des Molekulargewichts (M_n) von 14.200 g/mol und ein Gewichtsmittel des Molekulargewichts (M_w) von 29.500 g/mol. Dies ent-

spricht einer Dispersität von 2,1.

Tabelle 3:

5 Charakterisierung der Partikeldurchmesser aus den Beispielen 1 und 9

Beispiel	Durchmesser			Partikelverteilung		
Beispiel No.	d_n^{*1} (μm)	d_w^{*2} (μm)	d_w / d_n^{*3}	$d (10\%)^{*4}$ (μm)	$d (50\%)^{*5}$ (μm)	$d (90\%)^{*6}$ (μm)
1	1,282	2,692	2,100	0,991	1,263	1,776
9a	1,664	4,184	2,541	0,873	1,504	2,624
9b	0,945	2,345	2,481	0,587	0,871	1,399

^{*1} d_n : Zahlenmittelwert des Durchmessers

^{*2} d_w : Gewichtsmittelwert des Durchmessers

10 ^{*3} d_w / d_n : Dispersität der Partikeldurchmesser

^{*4} $d (10\%)$: 10% aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert

^{*5} $d (50\%)$: 50% aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert

15 ^{*6} $d (90\%)$: 90% aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert

Patentansprüche

1. Sphärische Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 μm , bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polysaccharid.
5
2. Sphärische Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 μm , bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polysaccharid, welches in einem biotechnischen Prozeß hergestellt wurde.
10
3. Sphärische Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 μm nach Anspruch 2, bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polysaccharid, welches durch einen biokatalytischen Prozeß hergestellt wurde.
15
4. Sphärische Mikropartikel mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 μm nach Anspruch 2, bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polysaccharid, welches durch einen fermentativen Prozeß hergestellt wurde.
20
5. Sphärische Mikropartikel nach Anspruch 1, bestehend ganz oder teilweise aus 1,4- α -D-Polyglucan.
- 25 6. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Polysaccharidsynthasen hergestellt wurde.
7. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Stärkesynthasen hergestellt wurde.
30

8. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Glykosyltransferasen hergestellt wurde.
- 5 9. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von α -1,4-Glucantransferasen hergestellt wurde.
- 10 10. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Glycogen-synthasen hergestellt wurde.
11. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Amylosucrasen
15 hergestellt wurde.
12. Mikropartikel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß 1,4- α -D-Polyglucan mittels eines biokatalytischen Prozesses mit Hilfe von Phosphorylasen
20 hergestellt wurde.
13. Mikropartikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die linearen Polysacchariden durch enzymatische Behandlung von verzweigten oder hochverzweigten Polysacchariden hergestellt wurden.
- 25 14. Mikropartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13 mit einem mittleren Durchmesser von 100 nm bis 10 μ m, vorzugsweise 1 bis 3 μ m.
15. Mikropartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch eine enge Verteilung der Partikeldurchmesser (Dispersität).
- 30 16. Mikropartikel nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch eine Dispersität der Partikeldurchmesser d_w zu d_n von 1,0 bis 10,0 vorzugsweise von 1,5 bis 5,0,

insbesondere 2,0 bis 2,6.

17. Mikropartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich ein oder mehrere, vorzugsweise biologisch abbaubare Polymere enthalten.

18. Mikropartikel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten.

19. Verfahren zur Herstellung von sphärischen Mikropartikel, welche ganz oder teilweise aus wasserunlöslichen linearen Polysacchariden, insbesondere 1,4- α -D-Polyglucan bestehen durch Lösen des wasserunlöslichen linearen Polysaccharids oder des 1,4- α -D-Polyglucans in einem Lösungsmittel, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, Kühlen des dabei entstehenden Gemisches und Abtrennen der gebildeten Mikropartikel.

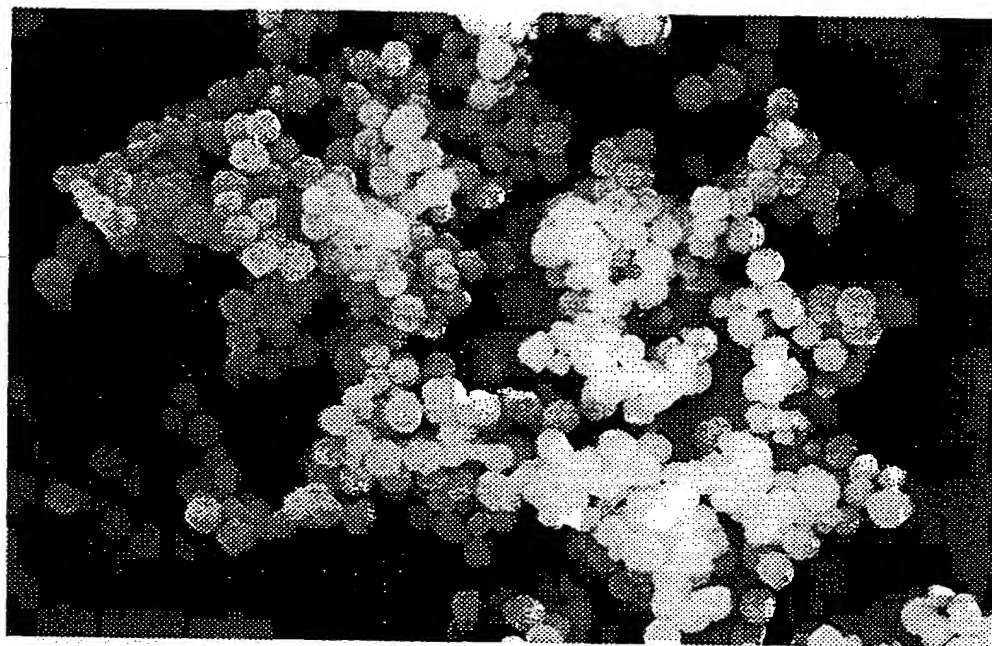
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man Lösung und Fällmittel bei Temperaturen von 20 bis 50°C vermengt und das Gemisch auf Temperaturen von + 10 bis - 10°C, vorzugsweise 5 bis - 5°C kühlt.

21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Dimethylsulfoxid verwendet.

22. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man als Fällmittel Wasser oder ein wäßriges Medium verwendet.

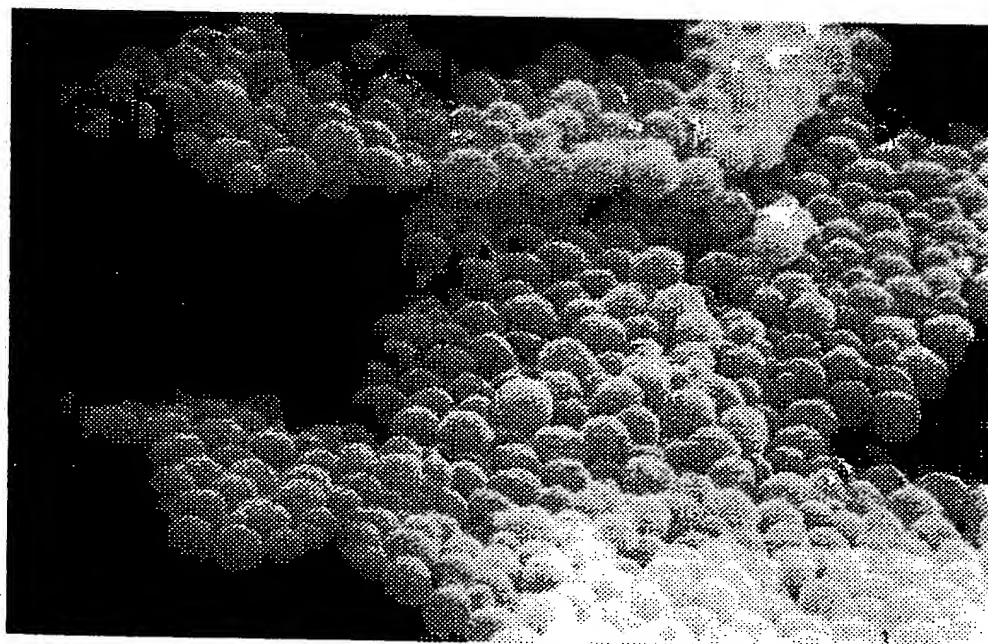
23. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung in Gegenwart eines oder mehrerer Polymere, insbesondere biologisch abbaubare Polymere und/oder eines oder mehrerer Wirkstoffe herstellt.

24. Verwendung der Mikropartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 18 oder der nach einem Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 23 hergestellten Mikropartikel zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen.
- 5 25. Verwendung der Mikropartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 18 oder der nach einem Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 23 hergestellten Mikropartikel als Standard zur Größenbestimmung von Partikeln.



10 μm

Abbildung 1



3 μm

Abbildung 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C08J3/14 A61K9/16 //C08L3/12,C08L5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C08J A61K C08B C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 247 242 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU K.K.) 26 February 1992 see page 7, last paragraph; figure 2 see page 9, line 6 - line 7 ---	1-18, 24, 25
X	DE 41 20 760 A (3 M MEDICA) 4 March 1993 see page 2, line 54 - line 56 ---	1-18, 24
X	EP 0 648 115 B (TNO) 4 December 1996 see page 2, line 28 - page 3, line 19 ---	1-18, 24
Y	WO 88 08011 A (BINDSCHAEDLER C. ET AL.) 20 October 1988 see claim 1 --- -/--	1, 18-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 1999

Date of mailing of the international search report

20/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lensen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/EP 98/05297

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI Week 8025 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 10509C XP002089601 & JP 55 001244 B (KAKEN YAKU KAKO) , 12 January 1980 see abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 12, 23 March 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 90331, HAYASHI ICHIRO ET AL.: "Inclusion compounds of amylose with drugs" see abstract</p>	1, 18-23
X	<p>--- DATABASE WPI Week 7625 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 13758X XP002089602 & JP 51 001372 A (SUMITOMO CHEM CO LTD) , 8 October 1976 see abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 20, 17 May 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 136876, MIYAMOTO MASATOSHI ET AL.: "Microencapsulation of pullulan or hydroxypropyl pullulan." see abstract</p>	1
A	<p>--- EP 0 476 063 B (ALPHA BETA TECHNOLOGY) 25 May 1994</p>	1
A	<p>--- DE 27 37 947 A (SUMITOMO) 2 March 1978 see page 5, line 3 - line 11</p>	
A	<p>--- US 5 576 015 A (DONZIS BYRON A.) 19 November 1996 -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 98/05297

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2247242 A	26-02-1992	JP 4085301 A	18-03-1992
DE 4120760 A	04-03-1993	WO 9300076 A	07-01-1993
		EP 0591284 A	13-04-1994
		JP 6508369 T	22-09-1994
EP 648115 B	19-04-1995	NL 9201196 A	01-02-1994
		AU 677591 B	01-05-1997
		AU 4589293 A	31-01-1994
		DE 69306390 D	16-01-1997
		DE 69306390 T	05-06-1997
		EP 0648115 A	19-04-1995
		GR 3022646 T	31-05-1997
		JP 7508532 T	21-09-1995
		US 5629018 A	13-05-1997
		AT 145821 T	15-12-1996
		CA 2139493 A	20-01-1994
		DK 648115 T	02-06-1997
		ES 2096934 T	16-03-1997
		WO 9401091 A	20-01-1994
WO 8808011 A	20-10-1988	AU 610594 B	23-05-1991
		AU 1680688 A	04-11-1988
		DE 3877678 A	04-03-1993
		DE 3877678 T	07-10-1993
		DK 698688 A	15-12-1988
		EP 0363549 A	18-04-1990
		EP 0309527 A	05-04-1989
		FI 885767 A,B,	13-12-1988
		GR 3006969 T	30-06-1993
		IE 62111 B	14-12-1994
		JP 2564386 B	18-12-1996
		JP 1502991 T	12-10-1989
		KR 9602225 B	13-02-1996
		NO 174208 B	20-12-1993
		US 4968350 A	06-11-1990
EP 476063 B	25-03-1992	US 5032401 A	16-07-1991
		AT 106013 T	15-06-1994
		AU 5933190 A	08-01-1991
		CA 2059275 A	16-12-1990
		DE 69009185 D	30-06-1994
		EP 0476063 A	25-03-1992
		ES 2053198 T	16-07-1994
		JP 5503285 T	03-06-1993
		WO 9015596 A	27-12-1990
		US 5607677 A	04-03-1997
		US 5741495 A	21-04-1998
DE 2737947 A	02-03-1978	JP 53026867 A	13-03-1978
		FR 2362888 A	24-03-1978
		GB 1559644 A	23-01-1980
US 5576015 A	19-11-1996	US 5702719 A	30-12-1997
		US 5705184 A	06-01-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05297

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C08J3/14 A61K9/16 //C08L3/12,C08L5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C08J A61K C08B C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 2 247 242 A (KABUSHIKI KAISHA HAYASHIBARA SEIBUTSU K.K.) 26. Februar 1992 siehe Seite 7, letzter Absatz; Abbildung 2 siehe Seite 9, Zeile 6 - Zeile 7	1-18, 24, 25
X	DE 41 20 760 A (3 M MEDICA) 4. März 1993 siehe Seite 2, Zeile 54 - Zeile 56	1-18, 24
X	EP 0 648 115 B (TNO) 4. Dezember 1996 siehe Seite 2, Zeile 28 - Seite 3, Zeile 19	1-18, 24
Y	WO 88 08011 A (BINDSCHAEDLER C. ET AL.) 20. Oktober 1988 siehe Anspruch 1	1, 18-23

	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/01/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lensen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05297

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Seit. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE WPI Week 8025 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 10509C XP002089601 & JP 55 001244 B (KAKEN YAKU KAKO) , 12. Januar 1980 siehe Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 12, 23. März 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 90331, HAYASHI ICHIRO ET AL.: "Inclusion compounds of amylose with drugs" siehe Zusammenfassung</p>	1,18-23
X	<p>DATABASE WPI Week 7625 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 13758X XP002089602 & JP 51 001372 A (SUMITOMO CHEM CO LTD) , 8. Oktober 1976 siehe Zusammenfassung & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 20, 17. Mai 1976 Columbus, Ohio, US; abstract no. 136876, MIYAMOTO MASATOSHI ET AL.: "Microencapsulation of pullulan or hydroxypropyl pullulan." siehe Zusammenfassung</p>	1
A	<p>EP 0 476 063 B (ALPHA BETA TECHNOLOGY) 25. Mai 1994</p>	1
A	<p>DE 27 37 947 A (SUMITOMO) 2. März 1978 siehe Seite 5, Zeile 3 - Zeile 11</p>	
A	<p>US 5 576 015 A (DONZIS BYRON A.) 19. November 1996</p>	

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter sales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05297

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 2247242	A	26-02-1992	JP	4085301 A	18-03-1992
DE 4120760	A	04-03-1993	WO	9300076 A	07-01-1993
			EP	0591284 A	13-04-1994
			JP	6508369 T	22-09-1994
EP 648115	B	19-04-1995	NL	9201196 A	01-02-1994
			AU	677591 B	01-05-1997
			AU	4589293 A	31-01-1994
			DE	69306390 D	16-01-1997
			DE	69306390 T	05-06-1997
			EP	0648115 A	19-04-1995
			GR	3022646 T	31-05-1997
			JP	7508532 T	21-09-1995
			US	5629018 A	13-05-1997
			AT	145821 T	15-12-1996
			CA	2139493 A	20-01-1994
			DK	648115 T	02-06-1997
			ES	2096934 T	16-03-1997
			WO	9401091 A	20-01-1994
WO 8808011	A	20-10-1988	AU	610594 B	23-05-1991
			AU	1680688 A	04-11-1988
			DE	3877678 A	04-03-1993
			DE	3877678 T	07-10-1993
			DK	698688 A	15-12-1988
			EP	0363549 A	18-04-1990
			EP	0309527 A	05-04-1989
			FI	885767 A, B,	13-12-1988
			GR	3006969 T	30-06-1993
			IE	62111 B	14-12-1994
			JP	2564386 B	18-12-1996
			JP	1502991 T	12-10-1989
			KR	9602225 B	13-02-1996
			NO	174208 B	20-12-1993
			US	4968350 A	06-11-1990
EP 476063	B	25-03-1992	US	5032401 A	16-07-1991
			AT	106013 T	15-06-1994
			AU	5933190 A	08-01-1991
			CA	2059275 A	16-12-1990
			DE	69009185 D	30-06-1994
			EP	0476063 A	25-03-1992
			ES	2053198 T	16-07-1994
			JP	5503285 T	03-06-1993
			WO	9015596 A	27-12-1990
			US	5607677 A	04-03-1997
			US	5741495 A	21-04-1998
DE 2737947	A	02-03-1978	JP	53026867 A	13-03-1978
			FR	2362888 A	24-03-1978
			GB	1559644 A	23-01-1980
US 5576015	A	19-11-1996	US	5702719 A	30-12-1997
			US	5705184 A	06-01-1998